

Eesnäärmevähi luumetastaasid: patofüsioloogia ja ravi

Mihhail Žarkovski, Gennadi Timberg – TÜ Kliinikumi kirurgiakliinik

eesnäärmevähk, luumetastaasid, bifosfonaadid

Eesnäärmevähi väga tõsine tüsistus on luumetastaasid, mis halvendavad oluliselt haigete inimeste elukvaliteeti ja vähendavad elulemust. Luumetastaaside patofüsioloogia on keeruline protsess, millest võtab osa mitu erinevat komponenti: tsütokiinid ja kasvutegurid. Arusaamine patofüsioloogilisest protsessist annab võimaluse tulemuslikumalt rakendada palliatiivseid ravimeetodeid: nn väline kiiritusravi, radioisotoobid, bifosfonaadid ja kemoterapia. On näidatud, et bifosfonaadid vähendavad eesnäärmevähiga haigetel luumetastaaside esinemissagedust. Edasised uuringud katseloomadel ja molekulaarsel tasandil lubavad välja töötada uusi ravimeetmeid. Artiklis on antud ülevaade luumetastaaside patofüsioloogilistest protsessidest ning vanadest ja uutest ravimeetoditest.

Eesnäärmevähk on levinud pahaloomuline haigus meeste hulgas. Euroopas diagnoositakse aastas 2,6 miljonit uut eesnäärmevähi juhtu, mis moodustab 11% kõigist meeste pahaloomulistest kasvajatest (1). Eesti vähiregistri andmetel oli 2000. aastal 367 eesnäärmevähi esmajuhtu, mis teeb haigestumuse sageduseks 58,1 juhtu 100 000 mehe kohta ja vanuse järgi standarditud haigestumuse sageduseks 39,2 juhtu 100 000 mehe kohta aastas. 31.12.2000. a seisuga oli Eestis kokku 1516 eesnäärmevähi haiget ehk see on elus meeste arv, kellel on kunagi pandud vastav diagnoos (2). 55%-l uutest juhtudest on tegemist vähi lokaliseerunud vormiga ja 30–45%-l juhtudest on tegemist vähi ekstrakapsulaarse kasvuga, mis ei võimalda rakendada kirurgilist ravi (3).

Kuna eesnäärmevähk sõltub põhiliselt androgeenidest, siis on tänapäevase kaugelearenenud eesnäärmevähi üheks ravimeetodiks antiandrogeenteraapia, mis seisneb testosterooni sisalduse vähendamises inimese organismis ning võimaldab oluliselt pikendada nende inimeste elulemust. Antiandrogeenteraapia põhiliseks puuduseks on eesnäärmevähi rakkude muutmine hormoonidest sõltumatuks keskmiselt 18 kuu möödudes. Üheks sagedamaks eesnäärmevähi tüsistuseks on metastaasid, mis tekivad põhiliselt luudesse. On leitud, et 80%-l kõigi meestest, kes surevad eesnäärme-

vähki, leitakse eesnäärmevähi siirdeid luudes (4). Metastaseerumine luudesse on tõsine kliiniline probleem, sest see on seotud tugeva valusündroomiga ja teiste tüsistustega, milleks on patoloogilised luumurrud ning närvisüsteemi osade kompressiooni sündroomid. Pidev valusündroom halvendab ka inimese elukvaliteeti. Artikli **eesmärgiks** on kirjeldada luumetastaaside patofüsioloogiat ning ravimeetodeid, mis võivad vähendada nende haigete sümptomeid ja parandada elukvaliteeti.

Luumetastaaside patofüsioloogia

Stephen Paget püstitas 1889. aastal esimesena kontseptsiooni „seed – eng“ eesmärgiga seletada metastaaside patogeneesi ning uurida, miks erinevatele vähitüüpidele „meeldivad“ kindlad metastaseerumise kohad (5). Tänapäeval on tänu füsioloogia ja molekulaarbioloogia arengule leitud mitu mehhanismi, mis seletavad luumetastaaside kujunemist ja põhinevad Pageti hüpoteesidel.

Normaalse luu homeostaas on luu rakkude lagunemise ja luu taasmoodustumise tasakaalustatud protsess, milles mängivad olulist rolli osteoklastid ja osteoblastid. Eristatakse kahte luumetastaaside moodustumise vormi:

- Osteoblastiline ehk luud moodustav vorm domineerib eesnäärmevähi luu metastaaside korral. Tekib maliigne osteoblastide proliferatsioon ja

mitteküllaldane diferentseerumine, mis väljendub ebanormaalses luu kaltsifikatsioonis (11). Osteoblastilist vormi iseloomustatakse kui vähem destruktiivset, mis ei tekita nii palju kliinilisi probleeme kui lüütiline tüüp.

- Osteoklastiline ehk luu lüütiline vorm esineb luu metastaaside puhul kõige sagedamini ning tekitab väga palju kliinilisi probleeme. Lüütiline võime on eriti tugev rinnanäärmevähi luumetastaasidel.

Kasvaja metastaseerumise käigus luudesse häirub luu lagunemise ja moodustumise tasakaal, seda põhjustavad vähirakkude poolt produtseeritud erinevad kasvutegurid ja tsütokiinid.

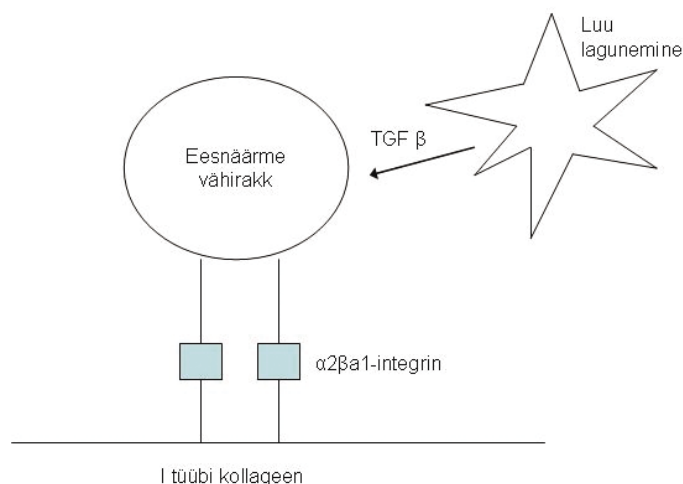
Esimeseks tähtsaks teguriks peetakse $\alpha 2\beta 1$ -integrini, mis paikneb vähirakkude pinnal ja kinnitub luupinnal oleva I tüüpi kollageeni külge (6). Pärast kinnitumist hakkavad vähiraku kasvu soodustama erinevad kasvutegurid, mis paiknevad suures hulgas luukoos ning mille kontsentratsioon suureneb luu lagunemise faasis. Nende kasvutegurite hulka kuuluvad transformeeruv kasvutegur β (TGF β , *transforming growth factor*), insuliinisarnane kasvutegur (IGF, *insuline-like growth factor*) I ja II, fibroblastide kasvutegur (FGF, *fibroblast growth factor*), luu morfogeenilised valgud (BMP, *bone morphogenic protein*) ja endoteliin-1 (ET-1, *endothelin-1*) (7). TGF β tekib luu lagunemise tagajärjel, stimuleerides osteoblastide proliferatsiooni ja

võimendades $\alpha 2\beta 1$ -integrini sünteesi vähirakkude pinnal (12) (vt jn 1).

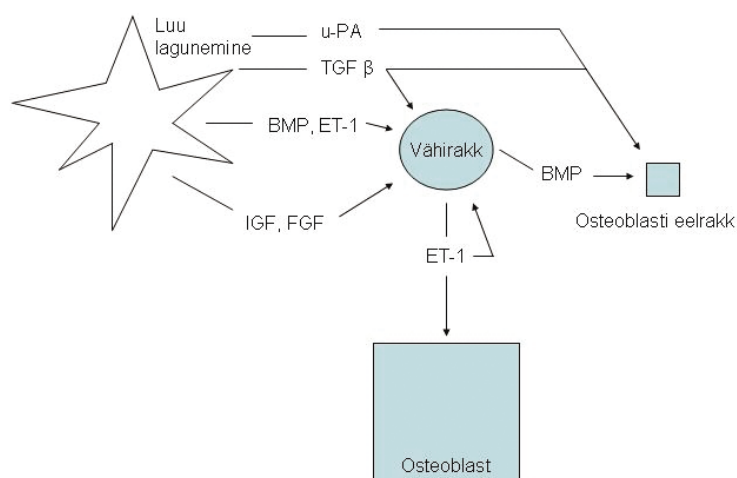
Järgmise elemendina, mida peetakse väga oluliseks ja tuuakse esile, on metalloproteinaasid (MMP, *matrix metalloproteinase*). Varem peeti MMPsid teguriteks, mis võtavad osa metastaseerumisest ehk proteaasidest, mis soodustavad vähiraku eraldumist algkolde basaalmembraanist. Tänu sellele pääsevad rakud vereringesse ja metastaseeruvad organismis neile sobivas piirkonnas. Viimaste uurin-gute käigus avastati, et need proteaasid mängivad olulist rolli metastaatilise keskkonna muutmises ja kasvaja kolonisatsioonis (8). Normaalne kude ekspresseerib MMPd väheses koguses. Nende tase tõuseb kasvujalises ja põletikulises koes. Normaalsetes füsioloogilistes tingimustes on MMP kõrge tase tasakaalustatud inhibiitorite (TIMP, *tissue inhibitor of matrix metalloproteinase*) poolt. Näiteks pidurdab melanoomi puhul TIMP kõrge ekspressioon metastaaside kasvu (9, 10).

Inimese eesnäärmevähi rakud produtseerivad urokinaas-tüüpi plasminogeeniaktivaatorit (u-PA, *urokinase-type plasminogene activator*), mis stimuleerib osteoblastide mitogeneesi kas otseselt või kaudselt TGF β kaudu. (13, 14)

Eesnäärmevähi rakud sekreteerivad luu morfogeenilist valku (BMP), mis stimuleerib osteoblastide eelrakke ning aktiveerib vasku-



Joonis 1. Vähiraku kinnitumine luukoos.



Joonis 2. Vähiraku mõju osteoblastide proliferatsioonile.

laarendoteliaalse kasvuteguri (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) sünteesi. VEGF omakorda stimuleerib osteoblastide migratsiooni ja diferentseerumist, tugevdades BMP signaali (15).

Peale selle ekspresseerivad eesnäärmevähi rakud endoteliini ja selle retseptoreid. Normaalses luus on endoteliin-1 (ET-1) oluline osteoblastide DNA sünteesi ja fosfaatide ladestumist reguleeriv aine. ET-1 kutsus esile osteoblastide proliferatsiooni ja võimendab BMP, IGF-I&II ja FGF toimet (vt jn 2). Endoteliin-1 osutus oluliseks teguriks hormoonidest sõltumatu eesnäärmevähi korral, kuna võrreldes normaalse koega on siis ET-1 ekspressioon suurenenud nii algkoldes kui ka metastaasides. Metastaaside korral suureneb ka ET-1 plasma kontsentratsioon (16). On tõestatud, et ET-1 on väga tugev stimuleeriv tegur ka eesnäärme vähirakkude proliferatsiooniks. Seega võivad vähirakud stimuleerida oma kasvu otseselt või osteoblastide kaudu, sest nad produtseerivad vähirakkudele vajalikke kasvutegureid. Seda efekti on võimalik pidurdada ET-1 retseptorite blokaadiga, mida on katsetatud katseloomadel. ET-1 retseptorite blokaad ennetab luumetastaaside teket (16, 17).

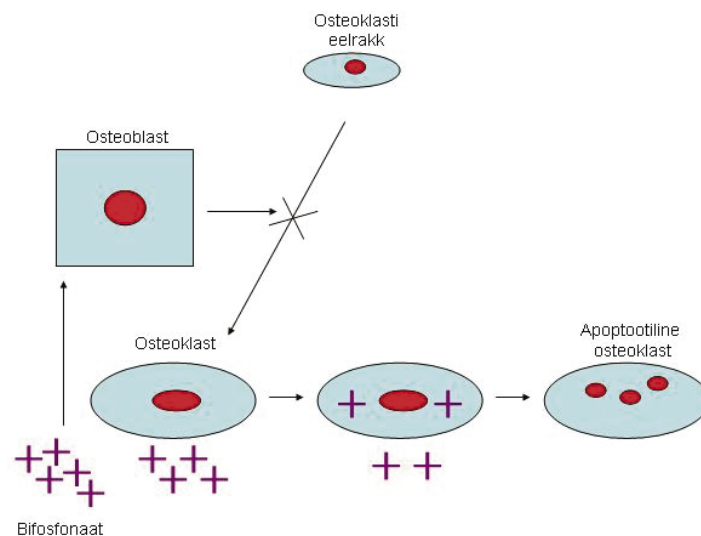
On olemas anatoomiline ja histoloogiline tõendusmaterjal, et metastaatilise eesnäärmevähi rakud stimuleerivad ka osteoklaste. Vähi- ja histoloogilistel uuringutel on saadud materjali, mis sisaldab

ka osteolüütilisi alasid (18). On leitud, et interleukiin-6 (IL-6) aktiveerib osteoklaste ning selle hulk on oluliselt suurenenud metastaatilise eesnäärmevähi haigete vereseerumis (19). Eesnäärmevähi rakud ekspresseerivad ka kõrvakilpnäärme hormooniga seotud valku (PTHrP, *parathormone related protein*). PTHrP stimuleerib osteoklastide aktiivsust. Selle teguri lõhustamine PSA (*prostaat-spetsiifiline antigeen*) poolt pärssib tugevalt veres hüperkaltsseemia teket ja piirab osteoklastide stimulatsiooni luu metastaasides (20, 21).

Tuumafaktori-κB retseptori aktivaator (*RANK, receptor activator of nuclear factor-κB*) reguleerib osteoklastide aktivatsiooni, diferentseerumist, proliferatsiooni ja apoptoosi. RANK paikneb tüvirakkude pinnal ning seda aktiveerib RANKL (RANK ligand), mis ekspresseeritakse luu stromaalrakkudes ja osteoblastides (32). On tõestatud, et eesnäärmevähi rakud produtseerivad ka mingil määral RANKLisid (33). Sellepärast peetakse RANKLisid praegu oluliseks terapeutiliseks märklauaks, mida oleks võimalik blokeerida monoklonaalsete antikehadega.

Metastaasidega eesnäärmevähi haige käsitlemine

Kõige sagedasemaks luumetastaaside kliiniliseks avaldumise vormiks on valu. Valusündroom on



Joonis 3. Osteoklastide aktiivsuse pidurdamine bifosfonaatide poolt.

tingitud nii luu kahjustusest kui ka kõrval paiknevate närvide kompressioonist. Paljud tsütokiinid (IL-6, TNF), mis osalevad eesnäärme vähirakkude ja osteoblastide vahelistes signaalide vahetuses, stimuleerivad notseptiivseid retseptoreid (22). See teeb mittesteroidsete põletikuvastaste (NSAID) preparaatide kasutamise väga atraktiivseks, kuid siiaamaani ei ole konkreetseid kliinilisi andmeid, mis kinnitaksid, et sellise geneesiga valu korral on NSAIDid efektiivsemad kui opiaadid. Mõned kliinilised uuringud näitasid, et NSAIDide ja opiaatide üheaegne kombinatsioonis kasutamine vähendab vajaminevat opiaatide annust ning võimaldab paremini leevendada valu (23).

Väline kiiritus

Üksikute sümptomeid põhjustavate luumetastaaside väline kiiritusravi on tõhus. Kiiritusravi onkoloogilise rühma (*RTOG, radiation therapy oncology group*) korraldatud uuringus osales 7402 patsienti erinevate paikmetega luudesse metastaseerunud vähkkasvajatega. Üksiku metastaatilise luukolde kiiritamine leevendas sümptomeid täielikult 54%-l ja osaliselt 90%-l haigetest (24). On tehtud ka mitmeid kliinilisi uuringuid luu hulgemetastaaside korral, kus kiiritati tervet regiooni või poolt keha,

kuid suure toksilisuse ja vähese kliinilise tulemuse tõttu on sellest loobutud (25).

Radioisotoobid

Radioisotoopide kasutamine on luumetastaasidest põhjustatud valu tõhus ravimeetod, kui metastaasid paiknevad difuusselt ega sobi lokaliseeritud kehaväliseks kiiritusraviks. Strontium-89, samarium-153 ja fosforus-32 on samavõrd efektiivsed valu-sündroomi leevendamiseks. Valu leevendava kiire toime saabumine (umbes 72 tunni jooksul) eeldab, et sel puhul toime avaldub pigem tsütokiinide hulga vähendamise kui kasvajakude hävitamise kaudu (29). Siiski on radionukleiidide kulutõhusus väiksem võrreldes kehavälise kiiritusega ja nende kasutamise näidustuseks jäävad difuusselt levinud sümptomaatilised metastaasid (30).

Bifosfonaadid

Bifosfonaadid pidurdavad osteoklastide aktiivsust nii normaalses kui ka metastaatilises luukoes. Bifosfonaatide toime avaldub otseselt osteoklastide rakusiseste mehhanismide pidurdamises, mõjutades vahetult nende diferentseerumist ja ellujäämist või kaudselt vähendades osteoklastide aktiivsust (vt jn 3). Bifosfonaatide toimet on uuritud kolmes

erinevas prospektiivses randomiseeritud uuringus: Zometa® 039 (Zoledronate), Study 032/INT 05 (Pamidronate) ja NCIC Pr06 (Clodronate) (26, 27). Zometa 039 uuringus osales 643 hormoonidest sõltumatu eesnäärmevähiga patsienti, kellel esinesid asümptoomsed või minimaalsete sümptomitega luumetastaasid. Patsiendid olid jaotatud kolme rühma: 1. ja 2. rühmale doseeriti 4 mg või 8 mg zoledroonhapet iga 3 nädala tagant ja 3. oli platseeborühm. 15 kuu möödudes 44,2%-l patsientidest platseeborühmas ja 33,2%-l 4 mg zoledroonhappe rühmas esines vähemalt üks sümptomaatiline luumetastaas ($p > 0,02$). Zometa 039 uuringu käigus selgus, et zoledroonhape ei mõjuta statistiliselt oluliselt haigete elulemust ($p > 0,09$), kuid pikendab luumetastaaside sümptomite avaldumist ning mõjutab sellega elukvaliteeti (26). Teised preparaadid (pamidronate ja clodronate) ei olnud statistiliselt olulise efektiivsusega luumetastaaside palliatiivses ravis (27, 28).

Tsütotoksilised ravimid

Traditsioonilised tsütotoksilised ained on samuti tõhusad palliatiivsed ravimid luumetastaaside korral. USAs võeti hiljuti kasutusele dotsetakseel (Taxotere®) koos prednisolooniga kui esmavaliku ravim luumetastaasidega haigetel. Rahvusvahelises topeltpimedas mitme keskuse osavõtul korraldatud uuringus näidati, et dotsetaxeeli kasutamine suurendab luumetastaasidega haigete elulemust ja leevendab valu (31). Praegu on teoksil mitu kliinilist uuringut, kus uuritakse dotsetaxeeli tõhusust kombinatsioonis bifosfonaatidega.

Uued molekulaarsele tasandile suunatud ravimid

Endoteliin-1 (ET-1) stimuleerib nii osteoblastide kui ka eesnäärmevähirakkude kasvu ning ET-1 toime blokeerimine võib olla tõhusaks ravivõtteks. Atrasentaan on suukaudne selektiivne endoteliiniretseptorite (ET_A) antagonist. Atrasentaani uurimine katseloomadel näitas, et ta vähendab oluliselt osteoblastide aktiivsust ET-1 sekreteerivate kasva-

jate korral (35, 36). Sellega loodetakse piirata ja pidurdada vähirakkude kasvu.

Mõned antikehi sisaldavad ravimid on juba kasutusele võetud kliinilises praktikas, näiteks rituximab mitte-Hodgini lümfoomi ja trastuzumab rinnavähi raviks. Eesnäärme-spetsiifiline membraani antigeen (PSMA, *prostate specific membrane antigen*) ekspresseeritakse suures koguses vähirakkude pinnal. PSMA-vastaseid antikehi, mis on seotud eri isotoopidega, kasutatakse juba eesnäärmevähidiagnoosimisel. Kasutades isotoope, mis kutsuvad esile vähiraku surma koos PSMAga, on võimalik vähendada kasvaja massi suurust. Praegu toimuvad I faasi uuringuid (37).

AMG162 on inimese monoklonaalne antikeha, mis seob ja neutraliseerib RANKLsid. Ühekordne AMG162 injektsioon postmenopausaalsetel naistel vähendab osteoklastide aktiivsust rohkem kui 80% (34). Seetõttu katsetatakse neid antikehi praegu osteoporoosi ja ka eesnäärme- ning rinnanäärmevähidiagnoosimiseks.

Immunoteraapia arendamiseks hormoonidest sõltumatu eesnäärmevähiraviks on kolm põhjust: 1) eesnäärmevähirakud produtseerivad suures hulgas erinevaid immunomoduleerivaid aineid nagu transformeeruv kasvutegur- β (TGF- β), mis avaldab immunosupressiivset toimet (38); 2) I klassi koosobivuse antigeen eesnäärme vähirakkudes on sageli defektne (39); 3) on leitud, et T-rakkude retseptorid on eesnäärmevähirakkude puudulikud (40). Selle alusel on käigus mitmed II ja III faasi kliinilised uuringud.

Kokkuvõte

Eesnäärmevähiravimid vähendavad oluliselt inimeste elukvaliteeti ning lühendavad elulemust. Tänapäeval on ravivõimalused piiratud lühiajalise palliatiivse raviga. Luumetastaaside patofüsioloogiast arusaamine annab tulevikus võimaluse välja töötada uusi ravimeid, mis pidurdaksid eesnäärmevähirakkude teket, pikendaksid haigete elulemust ja parandaksid patsiendi elukvaliteeti.

Kirjandus

1. Bray F, Sankila R, Ferlay J, et al. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 1995. *Eur J Cancer* 2002;38:99-166.
2. Eesti vähiregister. Vähihaigestumus Eestis 2000. Tallinn: Sotsiaalministeerium; 2003.
3. Noldus J, Graefen M, Haese A, et al. Stage migration in clinically localized prostate cancer. *Eur Urol* 2000;38:74-8.
4. Harada M, Iida M, Yamaguchi M, et al. Analysis of bone metastasis of prostatic adenocarcinoma in 137 autopsy cases. *Adv Exp Med Biol* 1992;324:173-82.
5. Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. *Lancet* 1889;1:571-3.
6. Orr FW, Lee J, Duivenvoorden WC, et al. Pathophysiological interactions in skeletal metastasis. *Cancer* 2000;88:2912-8.
7. Mundy GR. Metastasis to bone: causes, consequences and therapeutic opportunities. *Nature* 2002;2:584-93.
8. McCawley LJ, Matrisian LM. Matrix metalloproteinases: multifunctional contributors to tumor progression. *Mol Med Today* 2000;6:149-56.
9. Sledge GW, Qulali M, Goulet R, et al. Effects of matrix metalloproteinase inhibitor batimastat on breast cancer regrowth and metastasis in athymic mice. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:1546-50.
10. Khokha R. Suppression of the tumorigenic and metastatic abilities of murine b16-f10 melanoma cells in vivo by the overexpression of tissue inhibitor of the metalloproteinases-1. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:299-304.
11. Thalmann G, Anezinis PE, Chang SM, et al. Androgen-independent cancer progression and bone metastasis in LNCaP model of human prostate cancer. *Cancer Res* 1994;54:2577-81.
12. Kostenuik PJ, Singh G, Orr FW, et al. Transforming growth factor β upregulates the integrin-mediated adhesion of human prostatic carcinoma cells to type I collagen. *Clin Exp Metastasis* 1997;15:41-52.
13. Goltzman D. Mechanisms of the development of osteoblastic metastases. *Cancer* 1997;80:1581-7.
14. Orr FW, Lee J, Duivenvoorden WC, et al. Pathophysiological interactions in skeletal metastasis. *Cancer* 2000;88:2912-8.
15. Dai J, Kitagawa Y, Zhang J, et al. Vascular endothelial growth factors contributes to the prostate cancer-induced osteoblast differentiation mediated by bone morphogenetic protein. *Cancer Res* 2004;64:994-9.
16. Guise TA, Yin JJ, Mohammad KS. Role of endothelin-1 in osteoblastic bone metastasis. *Cancer* 2003; 97:779-84.
17. Nelson JB, Chan-Tack K, Hedican SP, et al. Endothelin-1 production and decreased endothelin B receptor expression in advanced prostate cancer. *Cancer Res* 1996;56:663-8.
18. Charchon SA, Chapuy MC, Delvin EE, et al. Histomorphometric analysis of sclerotic metastases from prostatic carcinoma with special reference to osteomalacia. *Cancer* 1983;51:918-24.
19. Kurihara N, Bertolini D, Suda T, et al. Interleukin-6 stimulates osteoclast-like multinucleated cell formation in long term human marrow cultures by inducing IL-1 release. *J Immunol* 1990;144:4226-30.
20. Iwamura M, di Sant'Agnese PA, Wu G, et al. Immunohistochemical localization of parathyroid hormone-related peptide in human prostate cancer. *Cancer Res* 2003;53:1724-6.
21. Cramer SD, Chen Z, Peehl DM. Prostate specific antigen cleaves parathyroid hormone-related peptide in the PTH-like domain: inactivation of PTHrP-stimulated cAMP accumulation in mouse osteoblasts. *J Urol* 1996;156:526-31.
22. Payne R. Mechanisms and management of bone pain. *Cancer* 1997;80:1608-13.
23. McNicol E, Strassels S, Goudas L, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs, alone or combined with opioids for cancer pain: a systematic review. *J Clin Oncol* 2004;22:1975-92.
24. Tong D, Gillick L, Hendrickson FR. The palliation of symptomatic osseous metastases: final results of the study by the radiation therapy oncology group. *Cancer* 1982;50:893-9.
25. Smith MR. Management of bone metastases: external beam radiation therapy, radiopharmaceuticals, and bisphosphonates. In: Kantoff PW, Carroll PK, D'Amico AV, eds. *Prostate cancer: principles and practice*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2002. p. 595-601.
26. Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94:1458-68.
27. Small EJ, Smith MR, Seaman JJ, et al. Combined analysis of two multicenter, randomized, placebo-controlled studies of pamidronate disodium for the palliation of bone pain in men with metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:4277-84.
28. Ernst D, Tannock IF, Winquist EW, et al. Randomized placebo controlled trial of mitoxantrone/prednisone and clodronate versus mitoxantrone/prednisone alone in patients with hormone refractory prostate cancer and pain: National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21:177a. 705.
29. Mertens WC, Filipczak LA, Ben-Josef E, et al. Systemic bone-seeking radionuclides for palliation of painful osseous metastases: current concepts. *CA Cancer J Clin* 1998;48:361-74.
30. Oosterhof GO, Roberts JT, de Reijke TM, et al. Strontium(89) chloride versus palliative local field radiotherapy in patients with hormonal escaped prostate cancer: a phase III study for the European Organisation for Research and Treatment Cancer, Genitourinary Group. *Eur Urol* 2003;44:519-26.

31. Eisenberger MA. A multicentric phase III comparison of Docetaxel (D) + prednisone (P) and mitoksantrone (MTZ) + P in patients with hormone refractory prostate cancer. In: *Proceeding of ASCO 2004*. p. 23.
32. Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature* 2003;423:337–42.
33. Oyajobi BO, Anderson DM, Traianedes K, et al. Therapeutic efficacy of a soluble receptor activator of nuclear factor- κ B-IgG-Fc fusion protein in suppressing bone resorption and hypercalcemia in a model of humoral hypercalcemia of malignancy. *Cancer Res* 2001;61:2572–8.
34. Bekker PJ, Holloway DL, Rasmussen AS, et al. A single-dose placebo-controlled study of AMG162, a fully human monoclonal antibody to RANKL, in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2004;19:1059–66.
35. Nelson JB, Nguyen SH, Wu-Wong JR, et al. New bone formation in osteoblastic tumor model is increased by endothelin-1 overexpression and decreased by endothelin A receptor blockade. *Urology* 1999;53:1063–9.
36. Yin J, Mohammad KS, Käkönen SM, et al. A causal role for endothelin-1 in pathogenesis of osteoblastic bone metastases. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:10954–9.
37. Milowsky M, Nanus DM, Kostakoglu L, et al. Phase I trial of yttrium-90-labeled anti-prostate-specific membrane antigen monoclonal antibody J591 for androgen-independent prostate cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:2522–31.
38. Steiner MS. Review of peptide growth factors in benign prostatic hyperplasia and urological malignancies. *J Urol* 1995;153:1085–96.
39. Blades R, Keating PJ, McWilliam LJ, et al. Loss of HLA class I expression in prostatic cancer: implications for immunotherapy. *Urology* 1995;46:681–6.
40. Healy CG, Simons JW, Carducci MA, et al. Impaired expression and function of signal-transducing zeta chains in peripheral T cells and natural killer cells in patients with prostate cancer. *Cytometry* 1998;32:109–19.

Summary

Bone metastases in prostate cancer: pathophysiology and management

Prostate cancer metastases into bones are a very serious complication of the disease which reduces quality of life and increases disease-specific mortality. The pathophysiology of bone metastases is a highly intricate process. A number of different types of cytokines and growth factors take part in this process. An understanding of the pathophysiology provides an opportunity

for palliation: external beam radiation, radioisotopes, bisphosphonates and chemotherapy. Bisphosphonates reduce the risk of bone complications. Animal models and molecular investigations allow to develop targets for new pharmaceutical agents. The paper presents a short review of the pathophysiology of bone metastases and therapeutic agents.

mihhailz@kliinikum.ee